Aus der I. Medizinischen Abteilung des
Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses Berlin-Schöneberg
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. H. Pfeffer

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS VERHALTEN VON BLUTZUCKER UND FREIEN FETTSÄUREN BEI STOFFWECHSELGESUNDEN UND SUBKLINISCHEN DIABETIKERN NACH INTRAVENÖSER GABE VON TOLBUTAMID

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1970

vorgelegt von
Hannelore Matzdorf
aus Glogau (Schlesien)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546510_0092

Aus der I. Medizinischen Abteilung des Städtischen Auguste-Viktoria-Krankenhauses Berlin-Schöneberg

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. K. H. P f e f f e r

Untersuchungen über das Verhalten von Blutzucker und freien Fettsäuren bei Stoffwechselgesunden und subklinischen Diabetikern nach intravenöser Gabe von Tolbutamid.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
ehem. Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hannelore Matzdorf
aus
Glogau (Schlesien)

Ehem. Dekan: Prof. Dr. H. L A X

Referent: Prof. Dr. K. H. P F E F F E R

Korreferent: Prof. Dr. H.-J. Q U A B B E

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der ehem. Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 25. August 1970

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS VERHALTEN VON BLUTZUCKER UND FREIEN FETTSÄUREN BEI STOFFWECHSELGESUNDEN UND SUB= KLINISCHEN DIABETIKERN NACH INTRAVENÖSER GABE VON TOLBUTAMID.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

EINLEITUNG..... 1

ARBEITSPLAN..... 3

ERGEBNISSE..... 4

Statistik..... 4

Graphische Darstellungen..... 7

MATERIAL UND METHODE..... 11

Probanden mit normalem T3-Wert..... 11

Probanden mit pathologischem T3-Wert..... 14

Bestimmung der freien Fettsäuren im Serum..... 17

DISKUSSION..... 19

ZUSAMMENFASSUNG..... 23

LITERATUR..... 24

E I N L E I T U N G

Schon 1957 erkannten Pfeffer u.a.(25) die Bedeutung von Sulfonamidderivaten für die Entdeckung eines subklinischen Diabetes (früher sprach man von einem latenten, heute von einem chemischen oder subklinischen Diabetes). Sie zeigten, daß man durch Beobachtung des Blutzuckerverlaufes nach Injektion von BZ 55 (N_1-sulfanilyl-N_2-n-butyl-carbamid) Stoffwechselgesunde von Diabetikern unterscheiden konnte. Da der Verlauf der Blutzuckerkurve nicht von der Ausgangslage des Blutzuckers abhing, konnten darüberhinaus auch subklinische Diabetiker mit dieser Methode erfaßt werden.

Heute hat sich weitgehend der intravenöse Tolbutamidtest, wie er von Unger und Madison(31,32) angegeben wurde, in der Klinik zur Erkennung eines subklinischen Diabetes durchgesetzt(5,22). Dabei wird hauptsächlich die Auswertungsmethode nach Lange und Knick(2o) zur Unterscheidung von Nichtdiabetikern und subklinischen Diabetikern angewandt.

Heute weiß man, daß nicht nur der Kohlenhydrat-, sondern auch der Fettstoffwechsel durch Insulin beeinflußt wird, was man u.a. durch Veränderungen im Verhalten der freien Fettsäuren (FFS) feststellen kann.

Daher wurde ein Vergleich zwischen dem Verhalten des Blutzuckers (BZ) und der FFS während des Tolbutamidtestes durch gleichzeitige Bestimmung und Messung der FFS und des Blutzuckergehaltes am nüchternen Patienten und in Abständen von 2o Minuten, 3o Minuten, 4o Minuten und 6o Minuten nach i.v. Injektion von einem Gramm Tolbutamid angestellt.

Nun stellt sich die Frage, ob die FFS zu einem Zeitpunkt des Tolbutamidtestes gleichartig wie der BZ reagieren. Ist das der Fall, so könnte der Test vereinfacht werden, indem neben den Nüchternausgangswerten nach dieser bestimmten Zeit nach i.v. Tolbutamidgabe nur noch eine BZ- und gleichzeitige FFS-Bestimmung vorgenommen werden müßte. Voraussetzung für eine solche Vereinfachung des Tolbutamidtestes wäre, daß BZ und FFS zu

diesem Zeitpunkt sowohl im normalen als auch im pathologischen Bereich (also bei Diabetikern und Nichtdiabetikern) untereinander gleichartig reagieren und dabei außerdem statistisch signifikante Unterschiede zwischen normalem und pathologischem Verhalten zeigen.
Die chemische Struktur der FFS und der Glucose ist grundsätzlich unterschiedlich, weiter sind die FFS keine einheitlichen Substanzen, und drittens werden die FFS und der BZ in völlig verschiedenen Einheiten angegeben, so daß ein direkter Vergleich unmöglich ist. Um diesen Vergleich jedoch zu ermöglichen, wurden die gravimetrischen und titrimetrischen Daten prozentuell umgerechnet, wobei die Nüchternausgangswerte gleich 100% gesetzt wurden. Eine Umwandlung von absoluten auf prozentuelle Werte hat keinen Einfluß auf die Auswertung des Tolbutamid-

A R B E I T S P L A N

An 9o Patienten wurde der Tolbutamidtest in Verbindung mit der gleichzeitigen Bestimmung der FFS im Serum durchgeführt. Zunächst wurden die Nüchternausgangswerte des BZ und der FFS bestimmt, dann wurde 1 Gramm Tolbutamid innerhalb von 3 Minuten i.v. injiziert, und anschließend wurde den Patienten nach 2o, 3o, 4o und 6o Minuten nach der Injektion Blut zu weiteren BZ- und FFS-Bestimmungen entnommen.

Die erhaltenen BZ-Werte wurden nach Lange und Knick ausgewertet, für jeden Patienten wurde also der Trennwert T3 errechnet. Als Trennkriterium zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern wird ein T3-Wert von -1,5 angenommen, wobei Stoffwechselgesunde stärker negative Werte und Diabetiker darüber liegende Werte aufweisen. Ein T3-Wert von -1,5 wird als pathologisch angesehen.

Einen normalen T3-Wert besitzen 52 Patienten = 57,7% = Gruppe A.

Einen pathologischen T3-Wert besitzen 38 Patienten = 42,3% = Gruppe B.

Auf der Grundlage dieser Einteilung werden folgende statistische Vergleiche angestellt:

I. Die BZ-Werte der Gruppe A werden mit denen der Gruppe B zu den einander entsprechenden Zeiten verglichen.

II. Die FFS-Werte der Gruppe A werden mit denen der Gruppe B zu den einander entsprechenden Zeiten verglichen.

III. Die BZ-Werte der Gruppe A werden mit den FFS-Werten der Gruppe A zu den einander entsprechenden Zeiten verglichen.

IV. Die BZ-Werte der Gruppe B werden mit den FFS-Werten der Gruppe B zu den einander entsprechenden Zeiten verglichen.

E R G E B N I S S E

Die erhaltenen Meßwerte des BZ und der FFS wurden prozentuell umgerechnet, wobei die Nüchternausgangswerte = 1oo% gesetzt wurden. Dann wurden die prozentuellen Mittelwerte (BZ und FFS) der Patienten mit normalem T3-Wert und mit pathologischem T3-Wert errechnet:

Normaler T3-Wert (Patientengruppe A)

	2o Min.	3o Min.	4o Min.	6o Min.
BZ	72%	62%	61%	7o%
FFS	8o%	66%	69%	92%

Pathologischer T3-Wert (Patientengruppe B)

	2o Min.	3o Min.	4o Min.	6o Min.
BZ	93%	86%	8o%	74%
FFS	97%	8o%	66%	71%

Anschliesend wurde die Standardabweichung für alle erhaltenen Mittelwerte errechnet:

$$S.A.=\sqrt{\frac{\sum(\bar{x}-x)^2}{n}}$$

S.A.= Standardabweichung

$\bar{x}$ = Mittelwerte

x= Einzelwerte

n= Anzahl der Proben

Die Standardabweichung der FFS ist größer als die des BZ, daraus folgt, daß bei den FFS keine so große Genauigkeit vorhanden ist. Nach folgenden weiteren Formeln wurde t und daraus die Signifikanz errechnet:

$$\hat{S}=\sqrt{\frac{\leq(\bar{x}_1-x)^2+\leq(\bar{x}_2-x)^2}{n_1+n_2}}$$

$$t=\frac{\bar{x}_1-\bar{x}_2}{\hat{S}}\sqrt{\frac{n_1\cdot n_2}{n_1+n_2}}$$

Es ergaben sich folgende Meßwerte: Tabellen I-IV mit den dazugehörigen graphischen Darstellungen.

Tabelle I

	$BZ_{(A)}$	$BZ_{(B)}$	Statistischer Vergleich		
	$\bar{x}$ S.A.	$\bar{x}$ S.A.	t	p	Signifikanz
2o Min.	72 ± 12	93 ± 11	8,6	<o,oo1	signifikant
3o Min.	62 ± 12	86 ± 13	9,3	<o,oo1	signifikant
4o Min.	61 ± 1o	8o ± 15	7,19	<o,oo1	signifikant
6o Min.	7o ± 16	74 ± 17	1,175	<o,3>o,2	nicht sign.

Tabelle II

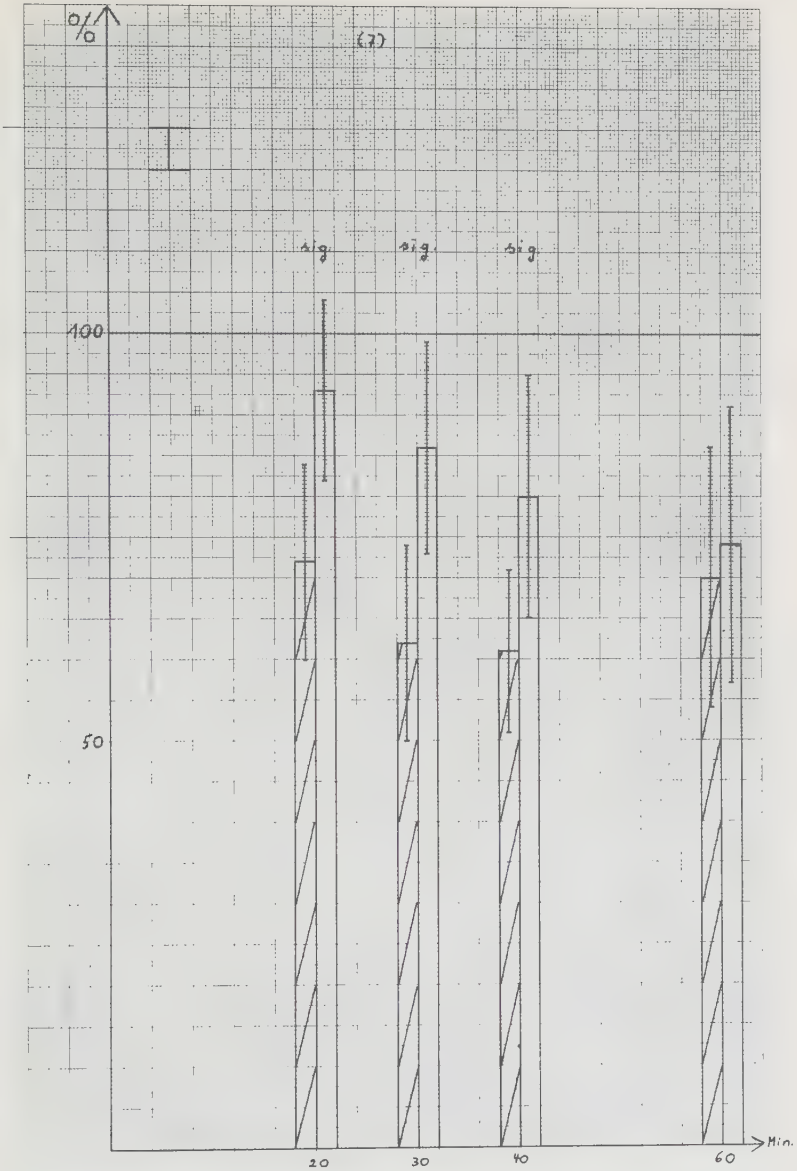
	$FFS_{(A)}$	$FFS_{(B)}$	Statistischer Vergleich		
	$\bar{x}$ S.A.	$\bar{x}$ S.A.	t	p	Signifikanz
2o Min.	8o ± 22	97 ± 42	1,951	<o,1 >o,o5	nicht sign.
3o Min.	66 ± 18	8o ± 39	2,256	<o,o5>o,o2	signifikant
4o Min.	69 ± 25	66 ± 33	o,498	<o,7 >o,6	nicht sign.
6o Min.	92 ± 36	71 ± 34	2,796	<o,o1>o,oo1	signifikant

Tabelle III

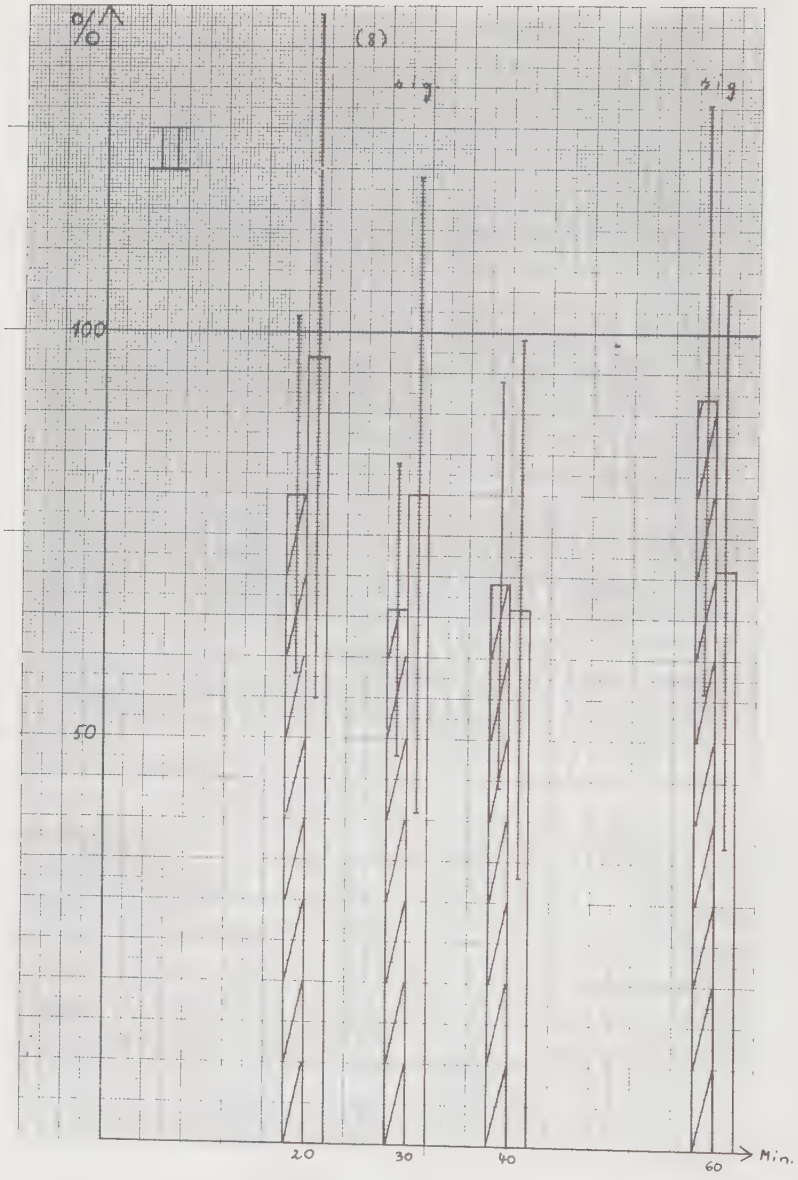
	$BZ_{(A)}$	$FFS_{(A)}$	Statistischer Vergleich		
	$\bar{x}$ S.A.	$\bar{x}$ S.A.	t	p	Signifikanz
2o Min.	72 ± 12	8o ± 22	2,29	<o,o5>o,o2	signifikant
3o Min.	62 ± 12	66 ± 18	1,33	<o,2 >o,1	nicht sign.
4o Min.	61 ± 1o	69 ± 25	2,o9	<o,o5>o,o2	signifikant
6o Min.	7o ± 16	92 ± 36	3,98	>o,oo1	signifikant

Tabelle IV

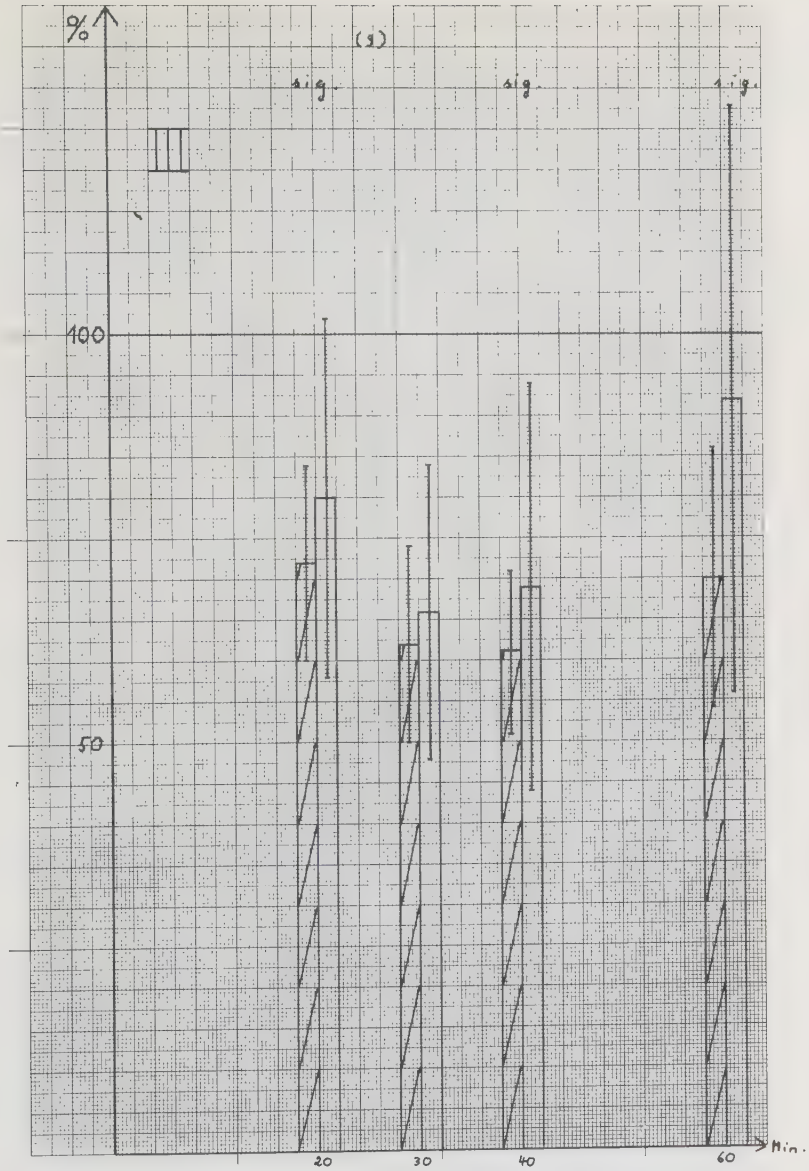
	$BZ_{(B)}$	$FFS_{(B)}$	Statistischer Vergleich		
	$\bar{x}$ S.A.	$\bar{x}$ S.A.	t	p	Signifikanz
2o Min.	93 ± 11	97 ± 42	o,57	<o,6 >o,5	nicht sign.
3o Min.	86 ± 13	8o ± 39	o,87	<o,4 >o,3	nicht sign.
4o Min.	8o ± 15	66 ± 33	2,44	<o,o2>o,o1	signifikant
6o Min.	74 ± 17	71 ± 34	o,48	<o,7 >o,6	nicht sign.



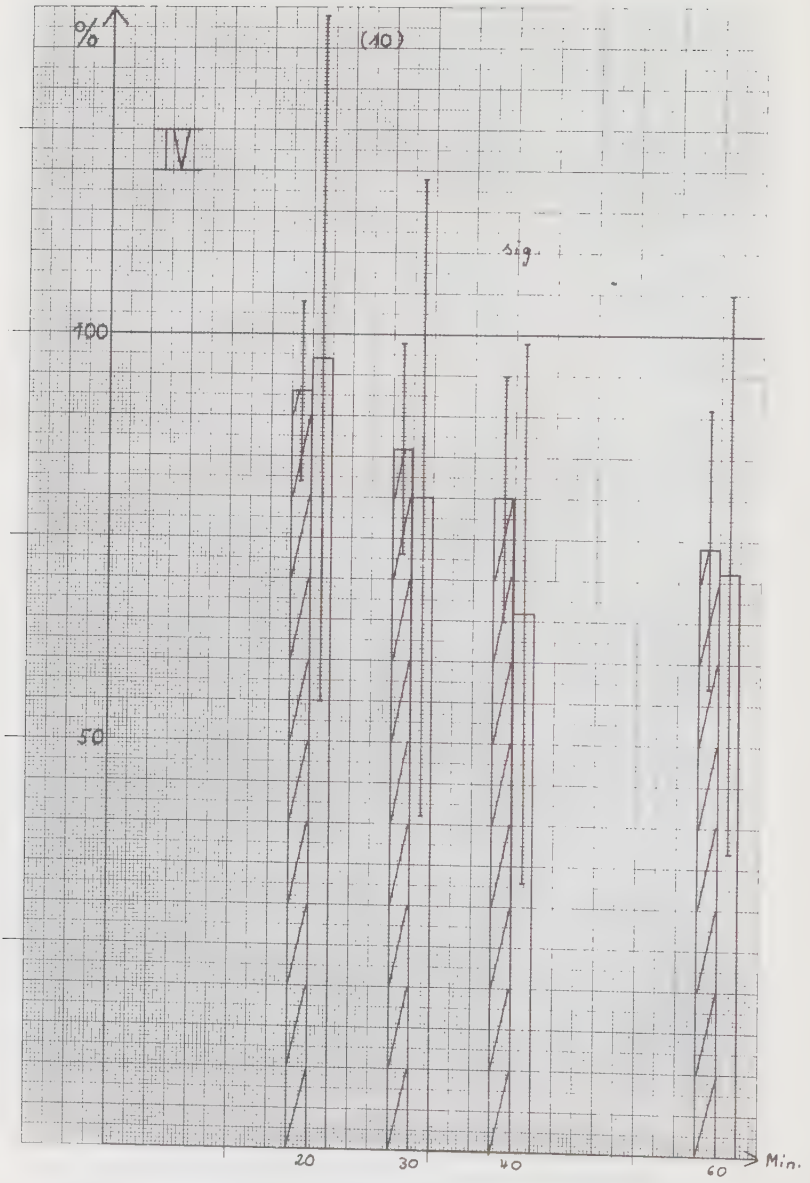
STATISTISCHER VERGLEICH ZWISCHEN DEN BLUTZUCKERWERTEN DER PATIENTEN MIT NORMALEM T3-WERT (▨) UND DEN BLUTZUCKERWERTEN DER PATIENTEN MIT PATHOLOGISCHEM T3-WERT (⊓) 20, 30, 40 UND 60 MINUTEN NACH TOLBUTAMIDINJEKTION.



STATISTISCHER VERGLEICH ZWISCHEN DEN FFS-WERTEN DER PATIENTEN MIT NORMALEM T3-WERT (▨) UND DEN FFS-WERTEN DER PATIENTEN MIT PATHOLOGISCHEM T3-WERT (⊓) 20, 30, 40 UND 60 MINUTEN NACH TOLBUTAMIDINJEKTION.



STATISTISCHER VERGLEICH ZWISCHEN DEN BLUTZUCKERWERTEN DER PATIENTEN MIT NORMALEM T3-WERT (▨) UND DEN FFS-WERTEN DER PATIENTEN MIT NORMALEM T3-WERT (⊓) 20, 30, 40 UND 60 MINUTEN NACH TOLBUTAMIDINJEKTION.



STATISTISCHER VERGLEICH ZWISCHEN DEN BLUTZUCKERWERTEN DER PATIENTEN MIT PATHOLOGISCHEM T3-WERT (▨) UND DEN FFS-WERTEN DER PATIENTEN MIT PATHOLOGISCHEM T3-WERT (⊓) 20, 30, 40 UND 60 MINUTEN NACH TOLBUTAMIDINJEKTION.

M A T E R I A L U N D M E T H O D E

A) Material

I. Patienten mit normalem T3-Wert = Gruppe A

Proband	Geschlecht	Alter	Diagnose	T3-Wert
1	männlich	44	Zustand nach Sar=kom-Operation	-7,95
2	männlich	35	Asthma bronchiale	-7,6
3	weiblich	56	Viruspneumonie	-7,45
4	männlich	56	Zustand nach Herz=infarkt	-7,45
5	männlich	31	Jugendlicher Hyper=tonus	-7,4
6	weiblich	18	Tablettenintoxika=tion mit Valium	-7,25
7	männlich	32	Vegetative Dystonie	-6,75
8	männlich	32	Asthma bronchiale	-6,7
9	weiblich	15	Tablettenintoxika=tion	-6,7
1o	weiblich	2o	Vegetative Dystonie	-6,6
11	männlich	6o	Hypertonie, chron. Cholecystitis	-6,3
12	männlich	42	Delirium tremens	-6,o
13	weiblich	28	Seborrhoea oleosa, NNR-Überfunktion	-5,9
14	weiblich	25	Zustand nach Pyelo=nephritis	-5,7

Proband	Geschlecht	Alter	Diagnose	T3-Wert
15	männlich	59	Apoplektischer Insult	-5,6
16	männlich	25	Thrombophlebitis	-5,3
17	weiblich	51	Myogene Herzinsuffi=zienz, Lues latens, Commotio cerebri	-5,1
18	männlich	24	Verdacht auf Ulcus ventriculi	-4,9
19	männlich	31	Jugendlicher Hyperto=nus	-4,8
2o	männlich	2o	Lab. Hypertonus, Fett=leber	-4,45
21	weiblich	35	Cholelithiasis	-4,3
22	weiblich	5o	Hypertonie, Arterio=sklerose	-4,3
23	weiblich	3o	Noludarvergiftung, Contusio cerebri, Schädelfraktur	-4,2
24	männlich	23	Keine (Student)	-4,1
25	männlich	6o	Fettleber mit begin=nender Zirrhose	-3,7
26	männlich	28	Gastroduodenitis	-3,65
27	weiblich	65	Hypertonie, Rechts=insuffizienz, Steno=cardien	-3,6
28	weiblich	34	Schlafmittelintoxi=kation	-3,3
29	weiblich	19	Infekt der oberen Luftwege	-3,2

Proband	Geschlecht	Alter	Diagnose	T3-Wert
3o	männlich	69	Vegetative Dystonie, degenerative Bandscheibenprozesse	-3,2
31	weiblich	22	Struma parenchymatosa euthyreotica	-2,9
32	weiblich	52	Thrombophlebitis am linken Bein	-2,8
33	männlich	35	Gastroduodenitis	-2,7
34	weiblich	56	Hypertonie	-2,65
35	männlich	58	Zustand nach transmuralem HW-Herzinfarkt	-2,65
36	männlich	65	Stenocardien, chron. bds. Pyelonephritis	-2,5
37	weiblich	56	Labiler Hypertonus	-2,45
38	weiblich	42	Leichte Struma, lab. Hypertonus	-2,2
39	weiblich	5o	Nephrolithiasis, Hypertonie	-2,1
4o	männlich	64	Fettleber	-2,o
41	männlich	35	Erbrechen unklarer Genese, Fettleber	-2,o
42	weiblich	17	Hepatitis epidemica, Harnwegsinfekt	-2,o
43	männlich	43	Essentielle Hypertonie, geringe Fettleber	-1,95
44	weiblich	4o	Asthma bronchiale	-1,9
45	männlich	41	Hinterwandherzinfarkt	-1,9

Proband	Geschlecht	Alter	Diagnose	T3-Wert
46	männlich	41	Stenocardien, Hyper= tonie	-1,75
47	männlich	27	Ulcus duodenie, Gastro= duodenitis	-1,7
48	männlich	48	Angina pectoris, lab. Hypertonus	-1,7
49	weiblich	65	Pyelonephritische Schrumpfniere rechts	-1,7
5o	männlich	48	Flüchtiger encephalo= malazischer Insult	-1,65
51	weiblich	74	Myogene Herzinsuffi= zienz, Uterusapoplexie	-1,65
52	männlich	47	Herzinfarktrezidiv	-1,6

II. Patienten mit pathologischem T3-Wert = Gruppe B

Proband	Geschlecht	Alter	Diagnose (neben der subklinisch diabet. Stoffwechsellage)	T3-Wert
1	männlich	28	Chron. Pyelonephritis links	-1,5
2	weiblich	32	Hepatitis epidemica	-1,4
3	weiblich	44	Restzustand nach par= tiellem Querschnitts= syndrom	-1,4
4	männlich	26	Zustand nach Billroth II, rezidivierende Pankreatitis	-1,35

Proband	Geschlecht	Alter	Diagnose	T3-Wert
5	weiblich	59	Myogene Herzinsuf=fizienz, paroxysmale Tachycardie	-1,1
6	weiblich	26	Tablettenintoxikation	-1,o
7	weiblich	51	WS-Syndrom, Cephal=gien, Hypertonie	-o,9
8	männlich	65	Nierencyste links, Hypertonie	-o,8
9	männlich	67	Maligner Hypertonus, chron. Hepatitis	-o,8
1o	männlich	5o	Chron. Pyelonephritis, chron. Hepatitis, Zu=stand nach Billroth II	-o,8
11	männlich	67	Chron. rezidiv. Cho=lecystitis-Cholangi=tis, Diverticulosis sigmae	-o,7
12	männlich	23	Diabetes mellitus, offene Patellarfrak=tur rechts	-o,7
13	weiblich	24	Tablettenintoxikation	-o,65
14	männlich	17	Sinusitis maxillaris bds., fragl. rheumat. Fieber	-o,4
15	männlich	62	Akute Cholecystitis mit Begleitpankreati=tis auf dem Boden ei=ner Cholelithiasis	-o,4

Proband	Geschlecht	Alter	Diagnose	T3-Wert
16	weiblich	44	Lues latens, Choleli=thiasis, lab. Hyperto=nus	-o,3
17	männlich	6o	Ulcus duodeni	-o,3
18	männlich	57	Diabetes mellitus, diabet. Fettleber mit Leberzirrhose bei chron. Hepatitis	-o,15
19	männlich	28	Tablettenintoxikation	-o,15
2o	männlich	63	Herzinsuffizienz, deg. WS-Veränderungen, lab. Hypertonus	-o,o5
21	weiblich	62	Hypertonie, Fettleber, Herzinsuffizienz, Hy=pothyreose, chron. Py=elonephritis	-o,o
22	männlich	64	Allgemeine Arterioskle=rose, Hypertonus, flüchtiger cerebraler Insult	-o,o
23	männlich	46	Fettleber, Stenocardien, Alkoholabusus	+o,o5
24	männlich	53	Vegetative Dystonie	+o,3
25	männlich	22	Fettleber, Ureterste=nose rechts	+o,4
26	männlich	67	Fettleber, Hypertonie	+o,5
27	männlich	62	Fettleber	+o,55
28	männlich	68	Diabetes mellitus, Gan=grän der IV. Zehe li.	+o,75

Proband	Geschlecht	Alter	Diagnose	TF-Wert
29	männlich	45	Frischer transmu= raler HW-Infarkt	+o,8
3o	männlich	62	Alterscpilepsie, Kno= chenmetastase V. BWK unklarer Genese	+o,9
31	weiblich	38	Fix. Hypertonus	+o,9
32	männlich	31	Prädelir bei Alkohol= abusus, chron. Hepa= titis	+1,1
33	männlich	47	Ulcus pepticum jejuni	+1,15
34	männlich	46	Coronarsklerose, Vor= hofflattern, lab. Hypertonus	+1,7
35	männlich	58	Spastische Emphysem= bronchitis, Zustand nach Nephrektomie re.	+3,o
36	männlich	37	Diabetes mellitus	+3,25
37	männlich	46	Hypertonie, Fettleber	+3,4
38	männlich	44	Lab. Hypertonus, Fettleber	+4,35

B) Methode

I. Bestimmung der freien Fettsäuren im Serum (9)

Grundlage für die Bestimmung ist die Eigenschaft der FFS, Schwermetalle und Erdalkalien fest zu binden. Hinzu kommt noch, daß die Fettsäuren, gebunden an Schwermetalle, praktisch unlöslich in Wasser und gut löslich in orga= nischen Lösungsmitteln wie Chloroform sind. Mit substitu= ierten Carbaminaten werden die FFS zur Reaktion gebracht, es bilden sich gefärbte Komplexe, deren Farbintensität

von der Konzentration der FFS abhängig ist.

Ausführung:

Mit einer automatischen 5o ml Bürette werden in einem 1o ml fassendem Schliffzentrifugenglas 6 ml Chloroform vorgelegt. Aus einer zweiten Bürette gibt man 2 ml Phosphatpuffer mit einem pH von 6,2 hinzu. Dann werden mit einer Enzymmeßpipette o,2 ml Serum, bzw. o,2 ml Palmitinsäurestandard zugegeben. Jeder Ansatz wird doppelt durchgeführt, und mehrere Leerwerte laufen mit.

Die Mischung aus Chloroform, Serum und Puffer wird fünf Minuten mit der Schüttelmaschine geschüttelt, und danach zehn Minuten bei 3ooo Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Anschließend wird die überstehende wäßrige Phase, bzw. der Eiweißschlamm abgesaugt.

Zur Chloroformphase gibt man 2 ml Kupfer-Komplexlösung, schüttelt fünf Minuten und zentrifugiert ebenfalls fünf Minuten.

Der Überstand soll möglichst quantitativ abgesaugt werden, denn beim anschließenden Filtrieren in Reagenzgläser können nur begrenzte Mengen wäßriger Phase im Faltenfilter adsorbiert werden. Durchgespulte Mengen der wäßrigen Phase können das Ergebnis total verfälschen. Von der filtrierten Chloroformlösung werden 3 ml, entsprechend o,1 ml Serum, mittels einer Vollpipette abgenommen und in einem weiteren Reagenzglas vorgelegt. Dazu gibt man 1 ml o,1% Na-diäthyldithiocarbaminat. Nach kurzem Schütteln bildet sich ein gelber bis brauner Komplex. Im Zeiß-Photometer wird bei 44o mμ gegenüber einem Blindwert aus Chloroform gemessen. Nach der Rechnung:

$$\frac{\text{Extinktion}_{\text{Probe}}}{\text{Extinktion}_{\text{Standard}}} \cdot 1{,}26 = \text{mVal/Ltr FFS}$$

erhält man den Gehalt an FFS.

Das Serum muß innerhalb von zwölf Stunden nach Blutabnahme untersucht werden.

II. Der Blutzucker wurde enzymatisch mit der Farbtest-Methode bestimmt.

D I S K U S S I O N

Heute weiß man, daß bei Diabetikern nicht nur der Kohlenhydrat-, sondern auch der Fettstoffwechsel verändert ist. So konnten Braunsteiner u.a. (2) durch den Tolbutamidtest, der an 2o Patienten mit ungeklärter Hypertriglyceridämie durchgeführt wurde, 9 sichere und 7 latente Diabetiker entdecken. Hier führte also eine zuerst bemerkte Veränderung des Fettstoffwechsels zur Diagnose Diabetes mellitus.
Umgekehrt fanden sich bei Diabetikern erhöhte FFS-Werte (7), am ausgeprägtesten war die Erhöhung bei Patienten mit Ketose (3). Aber auch die Umsatzrate der FFS ist bei Diabetikern erhöht (28). Schon 1963 vermuteten Hales und Randle (15), daß eine Erhöhung der FFS eine grundlegende Störung beim Diabetes mellitus darstellt. Heute nimmt man an, daß die FFS einen der Faktoren darstellen, die die Glucoseverwertung regulieren, und zwar bevorzugt die Muskulatur FFS in hoher Konzentration gegenüber der Glucose (11). Die FFS wiederum sind vom Insulin abhängig, was von Renold u.a. (26) vermutet, von Jungas and Ball (17) erstmals am Fettgewebe der Ratte in vitro bewiesen und von Mahler u.a. (21) an Fettgewebsschnitten ebenfalls gezeigt werden konnte. Am menschlichen Fettgewebe konnten Gries u.a. (13) die Lipolysehemmung durch Insulin ebenfalls beweisen. Demzufolge sinken die FFS im Plasma auch nach Insulininjektion ab (8,16). Umgekehrt steigen die FFS im Plasma an, wenn durch Anti-Insulinserum ein akuter Mangel an Insulin hergestellt wird (29).
Nach Frösch (11) hemmt Insulin nicht nur die Lipolyse, sondern es fördert auch die Lipogenese und die Wiederveresterung der FFS, weiterhin steigert es die Aktivität der Lipoproteinlipase.
Tolbutamid wiederum hat zwei Effekte:

I. Tolbutamid wirkt als Insulin-Liberator (14). Bei Stoffwechselgesunden steigt das immunologisch meßbare Insulin (IMI) schon in den ersten Minuten nach Tolbutamidinjektion an, dagegen liegen die IMI-Werte bei Übergewichtigen mit manifestem Diabetes deutlich niedriger (23). Perley u.a. (24) fanden ebenfalls nach Tolbutamidinjektion bei Diabetikern einen geringeren Anstieg des Insulins als bei Nichtdiabetikern. Darüberhinaus untersuchten sie den Einfluß der Adipositas auf die

Insulinsekretion nach Tolbutamid, dabei stellten sie bei Adipösen eine vermehrte Insulinsekretion gegenüber Normalgewichtigen fest. Die Wirkungsweise des Tolbutamids wird durch zwei Angriffspunkte erklärt (19):

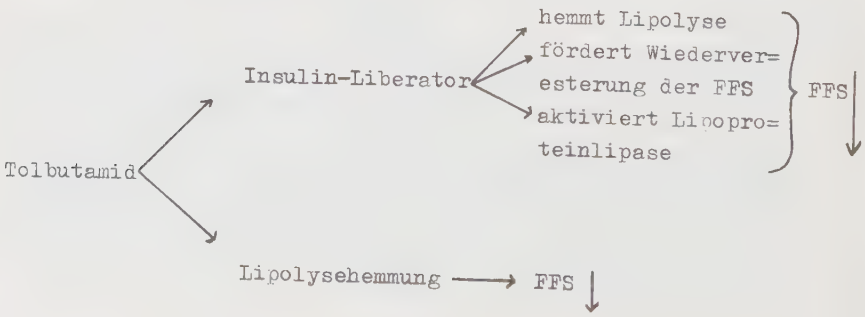
a) Tolbutamid bewirkt eine Freisetzung des Insulins aus den β-Zellen des Pankreas (4,1o,12). So haben Sulfonylharnstoffe nach Pankreatektomie keine blutzuckersenkende Wirkung mehr (6).

b) Tolbutamid setzt das Insulin aus seiner Bindung an ein Bluteiweiß frei.

II. Tolbutamid wirkt außerdem direkt auf die Lipolyse im Fettgewebe. Stone u.a. (27) konnten in vitro nachweisen, daß Tolbutamid ein signifikant vermindertes Freisetzen von FFS bewirkt.

Damit wirkt Tolbutamid einmal indirekt über das Insulin und zum anderen auch direkt auf die Lipolyse. Nach Tolbutamidgabe kommt es also normalerweise neben der blutzuckersenkenden Wirkung auch zu einem antilipolytischen Effekt, der sich im Absinken der FFS im Serum zeigt (18). Der antilipolytische Effekt wird umso größer sein, je mehr Insulin zur Verfügung steht. Damit übereinstimmend fand Bierman (1) schon 1957, daß leichte Diabetiker gegenüber Nichtdiabetikern einen verlängerten Abfall der FFS zeigten, und daß manifeste Diabetiker kein Absinken der FFS aufwiesen.

86 der 9o hier untersuchten Patienten zeigten nach Tolbutamidgabe neben dem Absinken des Blutzuckers ebenfalls eine Verminderung der FFS-Konzentration im Serum, was mit den bisherigen Versuchsergebnissen übereinstimmt und mit der Wirkungsweise des Tolbutamids erklärt werden kann:



Bei vier der untersuchten Patienten lagen sämtliche Werte der FFS über dem Ausgangswert von 1oo%. Bei einem dieser Patienten bestand seit zehn Jahren ein Diabetes, bei zwei weiteren wurde jetzt ein manifester Diabetes festgestellt. Eine fehlende Verminderung der FFS nach Tolbutamidinjektion könnte mit einer mangelhaften Insulinproduktion erklärt werden.
Bei einem Vergleich der Blutzuckerwerte der Gruppe A mit denen der Gruppe B fanden sich signifikante Unterschiede nach 2o, 3o und 4o Minuten. Dies ist eine Bestätigung bekannter Ergebnisse.
Bei einem Vergleich der FFS-Werte der Gruppe A mit denen der Gruppe B fanden sich signifikante Unterschiede nach 3o und 6o Minuten. Ulrich u.a. (3o) fanden ebenfalls nach 6o Minuten signifikante Unterschiede zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern. Bei einem Kurvenvergleich zeigte sich, daß die FFS bei Stoffwechselgesunden schneller abfallen und ebenfalls schneller ansteigen als bei subklinischen Diabetikern. Nach 6o Minuten erreichten die FFS bei Nichtdiabetikern 92% des Ausgangswertes, bei Ulrich u.a. (3o) lag dieser Wert damit übereinstimmend bei 89,2%, bei Bierman (1) lag dieser Wert bereits über 1oo%. Diabetiker dagegen zeigten ein zeitlich verlängertes Absinken und verzögertes Ansteigen: Der 6o Minutenwert der FFS lag bei 71%, bei Ulrich u.a. (3o) lag er bei diät-geführten Diabetikern bei 76,3%.
Bei einem Vergleich der BZ-Werte und der FFS-Werte der Patientengruppe A fanden sich signifikante Unterschiede nach 2o, 4o und 6o Minuten. BZ und FFS reagieren also nur nach 3o Minuten nach Tolbutamidinjektion bei Stoffwechselgesunden gleich.
Bei einem Vergleich der BZ- und der FFS-Werte der Patientengruppe B zu den einander entsprechenden Zeiten fand sich nur nach 4o Minuten ein signifikanter Unterschied. Im pathologischen Bereich fand sich also ein übereinstimmendes Verhalten von FFS und BZ nach 2o, 3o und 6o Minuten.
Bei Betrachtung dieser Ergebnisse läßt sich sagen, daß nach 3o Minuten die BZ-Werte der Gruppe A von denen der Gruppe B, sowie die FFS-Werte der Gruppe A von denen der Gruppe B ein signifikant verschiedenes Verhalten zeigen. Bei einem Vergleich zwischen BZ und FFS der Gruppe A findet sich ebenfalls wie beim Vergleich zwischen BZ und FFS der Gruppe B kein signifikanter Unterschied

nach 3o Minuten. Nach 3o Minuten zeigen also BZ und FFS bei Nichtdiabetikern und Diabetikern jeweils ein untereinander gleichartiges Verhalten. Die BZ-Werte zeigen nach 3o Minuten zwischen normalem und pathologischem Verhalten signifikante Unterschiede, ebenso die FFS-Werte.
Damit könnte der Tolbutamidtest technisch vereinfacht werden, indem neben den Nüchternausgangswerten nur noch nach 3o Minuten BZ und FFS bestimmt werden. Dem 3o-Minutenwert wurde ohnehin schon immer eine besondere Bedeutung beigemessen. Ein 3o-Minutenwert über 77% des Ausgangswertes wurde bei der Beurteilung des BZ als pathologisch angesehen (2o). Der Durchschnittswert der FFS lag bei Stoffwechselgesunden bei 66% des Ausgangswertes und bei subklinischen Diabetikern bei 8o%. Bei Ulrich u.a. (3o) lag er bei diät-geführten Diabetikern bei 85,2%. Somit könnte ein etwa gleichartiger Wert auch bei den FFS als Trennkriterium zwischen Diabetikern und Stoffwechselgesunden verwertet werden. Der Mittelwert zwischen subklinischen Diabetikern und Stoffwechselgesunden würde nach 3o Minuten bei 73% liegen.
Andererseits könnte die Aussagekraft des Tolbutamidtestes dadurch verstärkt werden, daß man am nüchternen Patienten, sowie nach 3o und nach 6o Minuten neben den bisher üblichen BZ-Messungen auch die FFS bestimmt. Denn auch am 6o-Minutenwert zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Verhalten der FFS bei Nichtdiabetikern und Diabetikern. Bei Stoffwechselgesunden liegen die FFS-Werte nach 6o Minuten signifikant höher als bei Diabetikern, was Bierman (1) und Ulrich u.a. (3o) ebenfalls nachwiesen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

An 9o Patienten wurde der Tolbutamidtest mit gleichzeitiger Bestimmung der FFS im Serum durchgeführt.
Auf Grund des errechneten Trennwertes T3 wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt:
Gruppe A = 52 Patienten = Patienten mit normalem T3-Wert.
Gruppe B = 38 Patienten = Patienten mit pathologischem T3-Wert.
Dann wurden folgende statistische Vergleiche angestellt:

I. Die BZ-Werte der Gruppe A wurden mit denen der Gruppe B verglichen.
II. Die FFS-Werte der Gruppe A wurden mit denen der Gruppe B verglichen.
III. Die BZ-Werte der Gruppe A wurden mit den FFS-Werten der Gruppe A verglichen.
IV. Die BZ-Werte der Gruppe B wurden mit den FFS-Werten der Gruppe B verglichen.

Die dabei erhaltenen Ergebnisse wurden auf eine Möglichkeit zur Vereinfachung des Tolbutamidtestes untersucht, dabei konnte man erkennen, daß neben den Nüchternausgangswerten nur noch nach 3o Minuten eine gleichzeitige Bestimmung des BZ und der FFS nötig wäre, um Stoffwechselgesunde von subklinischen Diabetikern zu unterscheiden.

L I T E R A T U R

1) Bierman, Edwin L., Thomas N. Roberts and Vincent P. Dole
Effect of Tolbutamide (Orinase) on Plasma Non-Esterified Fatty Acids.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 437, (1957)

2) Braunsteiner, H., R. Di Pauli, S. Sailer und F. Sandhofer
Hyperlipämie und latenter Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 43, 715, (1965)

3) Braunsteiner, H., S. Sailer und F. Sandhofer
Plasmalipide bei Patienten mit Diabetes mellitus.
Klin. Wschr. 44, 116, (1966)

4) Colwell, A. R., Jr., Colwell, J. A., and Colwell, A. R., Sr.
Intrapancreatic perfusion of the antidiabetic sulfonylureas.
Metabolism 5, 749, (1956)

5) Creutzfeldt, W., K. Wille und H. Kaup
Intravenöse Belastungen mit Glucose, Insulin und Tolbutamid bei Gesunden, Diabetikern, Leberzirrhotikern und Insulom=trägern.
Dtsch. med. Wschr. 87, 2189, (1962)

6) Creutzfeldt, Werner und Hans-Dieter Söling
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde.
Neue Folge 15. Band, 66, (1960)

7) Daweke, H., R. Rüenauer, W. Schilling, D. Grüneklee, K. Jahnke, H. Liebermeister, F. A. Gries und K. Oberdisse
Untersuchungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels bei Prädiabetes.
Diabetologia 4, 349, (1968)

8) Dole, Vincent P.
A Relation Between Non-Esterified Fatty Acids In Plasma And The Metabolism Of Glucose.
J. clin. Invest. 35, 150, (1956)

9) Duncombe, W. G.
The colorimetric micro-determination of long-chain fatty acids.
Biochem. J. 88, 7, (1963)

1o) Fritz, J. B., Morton, J. V., Weinstein, M., and Levine, R.
Studies on the mechanism of action of the sulfonylureas.
Metabolism 5, 744, (1956)

11) Froesch, E. Rudolf
The Physiology and Pharmacology of Adipose Tissue Lipolysis: Its Inhibition and Implications for the Treatment of Diabetes.
Diabetologia 3, 475, (1967)

12) Goetz, F. C., Gilbertsen, A. S., and Josephson, V.
Acute effects of Orinase on peripheral glucose utilization.
Metabolism 5, 788, (1956)

13) Gries, F. A., M. Berger und K. Oberdisse
Untersuchungen zum antilipolytischen Effekt des Insulins am menschlichen Fettgewebe in vitro.
Diabetologia 4, 262, (1968)

14) Habicht, Jean-Pierre
Evaluation of the Tolbutamide Response Test in the Diagnosis of Diabetes mellitus.
Inaugural-Thesis, Zürich 1963

15) Hales, C. N., and P. J. Randle
Effects of low-carbohydrate diet and diabetes mellitus on plasma concentrations of glucose, non-esterified fatty acid, and insulin during oral glucose-tolerance tests.
Lancet 1, 79o, (1963)

16) Jones, Don P. and Ronald A. Arky
Effects of Insulin on Triglyceride and Free Fatty Acid Metabolism in Man.
Metabolism 14, 1287, (1965)

17) Jungas, R. L., and E. G. Ball
Studies on the metabolism of adipose tissue. The effects of insulin and epinephrine on free fatty acid and glycerol production in the presence and absence of glucose.
Biochemistry 2, 383, (1963)

18) Kattermann, R., A. Appels, K. Hubrich, H. Proschek, H. D. Söling und W. Creutzfeldt
Untersuchungen über die Wirkung von Diät, Tolbutamid und Buformin sowie deren Kombination auf Körpergewicht und verschiedene Stoffwechselgrößen bei Diabetikern
II. Freie Fettsäuren, Ketonkörper, Triglyceride und Cholesterin im Blut.
Diabetologia 4, 221, (1968)

19) Kuschinsky, G. und H. Lüllmann
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 19o, (1967)

2o) Lange, H.-J. und B. Knick
Vermehrte Informationsausnutzung beim Auswerten des intravenösen Tolbutamidtests.
Klin. Wschr. 43, 215, (1965)

21) Mahler, R., S. Stafford, M. E. Tarrant, and J. Ashmore
The effect of insulin on lipolysis.
Diabetes 13, 297, (1964)

22) Mehnert, H., H. Mathies, M. Heinsius und W. Seitz
Untersuchungen über den diagnostischen Wert der intravenösen Belastung mit Tolbutamid.
Klin. Wschr. 4o, 1219, (1962)

23) Melani, F., J. Lawecki, K. M. Bartelt und E. F. Pfeiffer
Immunologisch meßbares Insulin (IMI) bei Stoffwechselgesunden, Fettsüchtigen und adipösen Diabetikern nach intravenöser Gabe von Glucose, Tolbutamid und Glucagon.
Diabetologia 3, 422, (1967)

24) Perley, Michael, M.D., and David M. Kipnis, M.D.
Plasma Insulin Responses to Glucose and Tolbutamide of Normal Weight and Obese Diabetic and Nondiabetic Subjects.
Diabetes 15, 867, (1966)

25) Pfeffer, K. H., K. J. Fuchs, W. Michel und H.-K. Foerder
Die Wirkung von intravenös und oral verabreichtem N_1-sulfanilyl-N_2-n-butyl-carbamid (BZ 55) auf den Blutzucker bei Diabetikern und Stoffwechselgesunden.
Ärztl. Wschr. 12, 26o, (1957)

26) Renold, A. E., O. B. Crofford, W. Stauffacher, and B. Jeanrenaud
Hormonal control of adipose tissue metabolism, with special reference to the effects of insulin.
Diabetologia 1, 4, (1965)

27) Stone, D. B., J. D. Brown, and C. P. Cox
Effect of tolbutamide and phenformin on lipolysis in adipose tissue in vitro
Amer. J. Physiol. 21o, 26, (1966)

28) Sailer, S., F. Sandhofer und H. Braunsteiner
Beziehungen zwischen Blutzuckerspiegel, Umsatzrate der freien Fettsäuren und Fettsäureeinbau in Plasmatriglyceride bei Diabetikern.
Klin. Wschr. 45, 86, (1967)

29) Tarrant, Malcolm E., Robert Mahler, And James Ashmore
Studies in Experimental Diabetes
IV. Free Fatty Acid Mobilization.
J. Biol. Chem. 239, 1714, (1964)

3o) Ulrich, E., Inge Frank, G. Kujat, G. Müller und K. Seige
Das Verhalten der freien Fettsäuren im Serum nach Tolbutamidgabe bei Normalpersonen, diätetisch eingestellten und insulinpflichtigen Diabetikern verschiedenen Körpergewichtes und verschiedener Blutzuckerausgangslage.
Endokrinologie 54, 442, (19 69)

31) Unger, R. H., and L. L. Madison
A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus.
Diabetes 7, 455, (1958)

32) Unger, R. H., L. L. Madison
Comparism of response to intravenously administered sodium tolbutamide in mild diabetic and non-diabetic subjects.
J. clin. Invest. 37, 627, (1958)

Herrn Prof. Dr. K. H. Pfeffer möchte ich für die Übergabe des Themas sowie für die stets freundliche und hilfreiche Anleitung danken.

L E B E N S L A U F

Ich, Hannelore Matzdorf, wurde am 5. 5. 1944 in Glogau (Schlesien) geboren.
Von 1950 bis 1956 besuchte ich die Grundschule, anschließend wechselte ich auf eine Oberschule wissenschaftlichen Zweiges. An der Luise-Henriette-Schule in Berlin-Tempelhof legte ich am 2. März 1963 meine Reifeprüfung ab.
Am 15. Juni 1963 wurde ich an der Freien Universität Berlin als Studentin der Medizin immatrikuliert.
Hier bestand ich am 30. April 1964 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 28. Februar 1966 die ärztliche Vorprüfung.
Am 26. August 1969 konnte ich das Medizinstudium mit bestandenem Staatsexamen beenden.